

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-57005

(43)公開日 平成6年(1994)3月1日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 J 3/14		9268-4F		
A 6 1 K 9/51		7329-4C		
C 0 8 F 6/00	M F K	7242-4 J		
C 0 8 G 85/00	N U Z	8416-4 J		
C 0 8 J 3/00		9268-4F		

審査請求 有 請求項の数26(全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-212681

(22)出願日 平成4年(1992)8月10日

(31)優先権主張番号 9 1 0 1 8 5 9

(32)優先日 1991年8月8日

(33)優先権主張国 スペイン(E S)

(71)出願人 591066410

ラボラトリオス・クシ・ソシエダッド・ア
ノニマLABORATORIOS CUSI,
SCIEDAD ANONIMAスペイン08320エル・マスノウ(バルセロ
ナ)、カレテラ・フランシア(番地の表示
なし)

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ナノカプセルあるいはナノ粒子の分散コロイダル系の連続製造方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 ナノカプセルあるいはナノ粒子分散コロイダル系を連続的に製造する方法を提供する。

【構成】 (1) 一種あるいは数種の表面活性剤および／または懸濁剤を含有する、水または水溶液からなる液相を調製し；(2) 有機溶媒、ポリマー、あるいは生物適合性モノマーまたはそれらのうちのいくつかの混合物、および活性物質からなる液相を調製し；(3) 攪拌下温度およびpHを調整しながら上記有機相に水溶液相を特定容量添加し、上記有機相および水溶液相を該反応媒体の比に等しい相比で同時にしかも連続的に添加しながら、形成されたコロイダル懸濁液を連続的に取り出し；(4) コロイダル懸濁液をエバポレーターに入れて有機溶媒を連続的に取り除き；(5) 有機溶媒を全部取り除き、所望の濃度のナノ球または乾燥生成物を得る工程；からなる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) 一種あるいは数種の表面活性剤および／または懸濁剤を含有し、化学的あるいは生物学的活性物質を含んでいてもよい水または水溶液からなる液相を調製する工程；

(2) 溶媒あるいは有機溶媒の混合物、生物適合性ポリマーあるいはモノマーまたはそれらの混合物、および所望によりリビド生成物ならびに化学的あるいは生物学的活性物質からなる液相を調製する工程；

(3) 攪拌下温度およびpHを調整しながら上記有機相に上記水溶液相を特定容量添加し、理想的な相比および反応媒体量を得、その時、上記有機相および水溶液相を該反応媒体の比に等しい相比で同時にしかも連続的に添加しながら、形成されたコロイダル懸濁液を連続的に取り出す工程；

(4) 取り出されたコロイダル懸濁液をエバポレーターに添加し、そこで有機溶媒を全部あるいは部分的に連続的に取り除く工程；

(5) 有機溶媒を全部取り除き、所望により水あるいは水溶液の全部あるいは一部を取り除き、所望の濃度のナノ球または乾燥生成物を得る工程；

からなることを特徴とするナノカプセルあるいはナノ粒子の分散コロイダル系の連続製造方法。

【請求項2】 生物適合性ポリマーがポリアクリル酸誘導体、ポリ乳酸誘導体、ポリグリコール酸誘導体、ポリ乳酸-グリコール酸コポリマー、ポリ酸無水物、ポリアミド、ポリ(アルファアミノ酸)、セルロース性ポリマーあるいは天然ポリマーである請求項1記載の方法。

【請求項3】 生物適合性モノマーがポリアルキルシアノアクリレートである請求項1あるいは請求項2記載の方法。

【請求項4】 化学的あるいは生物学的活性物質が水溶液相に添加される請求項1ないし請求項3記載の方法。

【請求項5】 化学的あるいは生物学的活性物質が有機相に添加される請求項1ないし請求項4記載の方法。

【請求項6】 化学的あるいは生物学的活性物質はリビド核中、ポリマーコーティング中には与えず、またはそれらの表面に吸収されていることを特徴とする請求項1ないし請求項5記載の方法。

【請求項7】 有機および水溶液相の比が0.1ないし1、好ましくは0.1ないし0.5であることを特徴とする請求項1ないし請求項5記載の方法。

【請求項8】 有機および水溶液相の混合物を、磁気攪拌することにより、あるいはブレード、均質化処理あるいは超音波処理して、調製することを特徴とする請求項1ないし請求項7記載の方法。

【請求項9】 有機および水溶液相の混合物を、大気圧、減圧下あるいは不活性雰囲気下で、調製することを特徴とする請求項1ないし請求項8記載の方法。

【請求項10】 有機および水溶液相の混合物を、0な

いし100℃の間の温度で調製することを特徴とする請求項1ないし請求項9記載の方法。

【請求項11】 有機相中の生物適合性ポリマーあるいはモノマーの濃度が0.01ないし5% (w/v)、好ましくは0.4ないし1% (w/v)であることを特徴とする請求項1ないし請求項10記載の方法。

【請求項12】 水溶液相に含有される表面活性剤は、0.01ないし10% (w/v)、好ましくは5%より小さい濃度であることを特徴とする請求項1ないし請求項11記載の方法。

【請求項13】 水溶液相中の懸濁剤は、0.01ないし10% (w/v)、好ましくは5%より小さい濃度であることを特徴とする請求項1ないし請求項12記載の方法。

【請求項14】 化学的あるいは生物学的活性物質が、薬活性素あるいは前駆体、試薬、マーカー、表面装飾の生成物または染料であることを特徴とする請求項1ないし請求項13記載の方法。

【請求項15】 有機相が、やし油誘導体、オレイン酸グリセリド、エトキシレート、ジエチルグリコールモノエチルエーテルC₈-C₁₀、エトキシ化グリセリド、フォスフォリビド、天然オイル、石油誘導体あるいはそれらの混合物等のリビド物質を含有することを特徴とする請求項1ないし請求項14記載の方法。

【請求項16】 コロイダル懸濁液が、リビド核およびポリマーコーティングを有するナノカプセルの形態であることを特徴とする請求項1ないし請求項15記載の方法。

【請求項17】 コロイダル懸濁液が、ポリマー組織によって形成されているナノ粒子の形態であることを特徴とする請求項1ないし請求項16記載の方法。

【請求項18】 ナノ球が直径50ないし500nmであることを特徴とする請求項1ないし請求項17記載の方法。

【請求項19】 ナノ球が直径500ないし5000nmであることを特徴とする請求項1ないし請求項18記載の方法。

【請求項20】 ナノ球が0.5より低い多分散性を有することを特徴とする請求項1ないし請求項19記載の方法。

【請求項21】 反応媒体のpHが2ないし9、好ましくは5ないし7であることを特徴とする請求項1ないし請求項20記載の方法。

【請求項22】 最終生成物が凍結乾燥、等張処理、押し出し処理あるいは圧縮処理され、ソール成分として使用でき、または錯合体あるいは組成物の一部を形成することができることを特徴とする請求項1ないし請求項21記載の方法。

【請求項23】 有機溶媒あるいは有機溶媒混合物の水への混和性が10%より高いことを特徴とする請求項1

記載の方法。

【請求項24】 有機溶媒あるいは有機溶媒混合物の誘電率が15より高いことを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項25】 有機溶媒がアセトンであることを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項26】 有機溶媒がエタノールであることを特徴とする請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は重合性の骨格からなり、生物薬、薬学、医学、化粧品、化学工業、農業、家畜治療学等において用いられるナノカプセル（リビド核を有するナノ球）およびナノ粒子の製造に関する。

【0002】

【従来の技術】ポリ乳酸からの超微粒子の製造はヨーロッパ特許願第0274961号(A1)1988年7月20日に既に開示されており、ここではリビド核と重合体の被覆を有する超微粒子で、界面沈殿法によって製造され、生物学的活性物質をその内部に取り込むことができるものが記載されている。

【0003】フランス特許第9004491号もまた、リビド核とポリイソシロキサプロラク톤の重合体の被覆からなる、界面沈殿法により得られる超微粒子を開示している。参考文献にははまた、異なった薬物を非イオン形でリビド核に含有させたものを得、これを眼科に使用することを開示している。

【0004】アル・コーウリ (Al Khouri) ら (Al Kuhouri Fallouh N., Roblot-Treupel L., Fessi H., Devissaget J.P. および Puisieux F., ポリイソブチルシアノアクリレート・ナノカプセル製造の新たな方法の開発)

イント・ジェイ・ファーム (Int. J. Pharm.) 第28巻、第125～132頁(1986年)にはリビド核と重合体の被覆を有するナノカプセルを、シアノアクリレートモノマーを用いた界面重合法によって得る方法を記載している。

【0005】フランス特許第2608988号(A1)(1988年7月1日)には、溶解したポリマーを含有する有機相と水溶液相とを混合し、有機溶媒を除いた後水溶液相に不溶のポリマーが沈殿して50nm以下のサイズのナノ粒子となる、重合体を骨格とする球形ナノ粒子の製造方法を記載している。

【0006】一方、グーニ (Gurni) ら、(R. Gurni, N.A. Peppas, D.A. Harrington および G.S. Banher, ドラッグ・ディベロップ・インド・ファーム (Drug Development, Ind. Pharm.) 第7巻第1～25頁(1981年))は、水溶液相に全く溶けない有機相の溶媒を蒸発させる方法によるポリ乳酸のナノ粒子を得る方法を記載している。

【0007】上記に示した方法は重合体の殻からなるナ

ノカプセル（リビド核を有するナノ球）あるいはナノ粒子を得ることを目的としている。これらは全て水溶液相の上に有機相を含む。混合、均質化あるいは乳化を、最終的に部分的にあるいはすべての有機溶媒を除去するまで行い、超微粒子を得る。

【0008】これらの方法を工業化するに際して要求されることのひとつは、生産量上げるための大規模化の方法である。しかしながら、既知の方法では工業化において要求されるよりかなり少量の生産量しか得られないとの記載である。

【0009】生産量を大きくするためには、これらの方法では以下のような一連の不都合が起こる、または起こる可能性がある：

－有機相は一定の量の水溶液相上に含まれるため、より大きな生産量とするためには反応媒体の量およびこれを入れる槽の容量を増やさなくてはならず、このことから、製造される製品の量に合わせて設備の規模を拡大させることになる。

－有機相をゆっくり添加しなくてはならないので、この相と反応媒体との割合は工程中に変化する。このため、反応タンクの条件は一定におかれず、均質な製造物を得ることが制限される。

－工業的製造に対して要求される有機相の量は非常に大きく、この大量の有機溶媒の蒸発は困難でありまた危険でもある。

－有機溶媒と形成されたナノ球の接触する時間は非常に長く、このためできたナノ粒子の分解が起こり得る。

【0010】本発明はこの種のコロイダル懸濁液の工業的製造に生じる問題を以下のような理由から解決することができる：

－有機相の水溶液相への包含を工程の最初に、最少量の反応媒体量に到達し、適切な相比に到達するように行う。その後の工程中、両相は同時に添加され、生成順にコロイダル懸濁液を両相の総添加と同じ割合で連続的に取り出す。こうして、反応媒体の量および相比は同じく全工程において一定に保たれ、このため小さな反応容積および最少の設備で、様々なそしてほとんど無制限の生産量を得ることができる。

－有機溶媒の蒸発は少量のコロイダル懸濁液にて連続的に行うため、蒸発工程、供せられる生産物の量および時には濃度も得られるコロイダル懸濁液の量に左右されない。

－一旦ナノ球が形成された後、有機溶媒との接触時間を最少にし、分解される可能性を除いた。

－製造中に問題が発生することを見込んで、この工程は止めることができ、このため、中間相にあった製品のみが保護されないだけですむ。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、直径が50ないし5000nm、好ましくは100ないし500n

mであるマトリックス型のナノ球すなわちナノ粒子、あるいは重合体の被覆に覆われたリビド核、すなわちナノカプセルの分散コロイダル系を連続的に製造する新規な方法を提供することを目的とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1) 一種あるいは数種の表面活性剤および／または懸濁剤を含有し、所望により化学的あるいは生物学的活性物質を含んでいてもよい水または水溶液からなる液相を調製する工程；(2) 有機溶媒、ポリマー、あるいは生物適合性モノマーまたはそれらのうちのいくつかの混合物、および所望によりリビド生成物ならびに化学的あるいは生物学的活性物質からなる液相を調製する工程；(3) 攪拌下温度およびpHを調整しながら上記有機相に水溶液相を

特定容量添加し、理想的な相比および反応媒体量を得、その時、上記有機相および水溶液相を該反応媒体の比に等しい相比で同時にしかも連続的に添加しながら、形成されたコロイダル懸濁液を連続的に取り出す工程；(4) 取り出されたコロイダル懸濁液をエバポレーターに添加し、そこで有機溶媒を全部あるいは部分的に連続的に取り除く工程；(5) 有機溶媒を全部取り除き、所望により水あるいは水溶液の全部あるいは一部を取り除き、所望の濃度のナノ球または乾燥生成物を得る工程；からなることを特徴とするナノカプセルあるいはナノ粒子の分散コロイダル系の連続製造方法に関する。

【0013】反応媒体の定常量は、形成されたコロイダル懸濁液を取り出す量を、2相の添加量の合計と等しくさせることによって得られる。有機溶媒の蒸発は、エバポレーターにコロイダル懸濁液を連続的に加え、同時に部分的にあるいは全体的に有機溶媒を除いた製品を取り出しながら行う。最終的な製品の濃縮は、典型的な蒸発法、ウルトラフィルトレーション法あるいはその他のどのような濃縮方法でおこなってもよい。

【0014】この製造方法の特色のため滅菌の後のような閉鎖系で操作することができ、出発相によっては無菌の最終製品を得ることができ、しばしば不都合を生じる最終的な滅菌作用を除くことができる。

【0015】最終製品は、凍結乾燥、圧縮、押し出しあるいは等張化処理等を行い、単独であるいはより複雑な製品あるいは組成物の一部として用いることができる。

【0016】本発明の方法に用いられる生物適合性ポリマーは、ポリアクリリル酸誘導体、ポリ乳酸誘導体、ポリグリコール酸誘導体、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体、ポリ酸無水物、ポリアミド、ポリ(アルファアミノ酸)、セルロース性ポリマー類、天然ポリマー類等である。生物適合性モノマーとしては、アルキルシアンアクリレートを用いることができる。

【0017】通常用いられる有機相と水溶液相の間の相比は0.1ないし1であるが、好ましい相比は0.1ないし0.5である。両相の混合物は磁気攪拌、あるいはブ

レード、均質化処理または超音波処理によって調製すれば良い。この混合は常圧下、減圧下あるいは不活性雰囲気下で0ないし200℃の温度下で行えばよい。

【0018】一般に、有機相における生物適合性ポリマーあるいはモノマーの濃度は、0.01%ないし5% (w/v)、好ましくは0.4%ないし1% (w/v) である。水溶液相に含有される表面活性剤の濃度は、0.01%ないし10% (w/v)、好ましくは5% (w/v) 以下である。水溶液相中の懸濁剤の濃度は0.01%と10% (w/v) の間、好ましくは5% (w/v) 以下である。

【0019】化学的あるいは生物学的活性物質とは、薬効活性物質あるいはその前駆体、試薬、マーカー、化粧品、染料等である。

【0020】リビド物質は所望により、以下の群から選択されるものを有機相に含有してもよい：ミグリオール(Myqlio)、ラブラフィル(Labrafil)、トランスクトール(transcutol)、ラブラソール(Labrasol)、リン脂質、天然油あるいは石油誘導体あるいはこれらの混合物。

【0021】通常、反応媒体のpHは2ないし9、好ましくは5ないし7である。有機溶媒あるいはその混合物は10%以上の水への混和性と15%以上の誘電率を有する。

【0022】請求の範囲に記載した方法によると、懸濁液を形成する以前にはエマルションは得られず、有機相が水溶液相と出会う時に有機溶媒が素早く水溶液相を分散し、そして即座に含有するポリマーを沈殿させる。有機溶媒の水への混和性が大きい（例えばアセトン）、粒子はシャーリング工程を行わずともつねに0.5 μm以下の大きさとなる。

【0023】有機溶媒は、ナノ球がすでに形成され、コロイダル懸濁液となっており、また有機溶媒は主に水溶液相中にあるため素早く蒸発させることができる。蒸発させた有機溶媒は、回収し、この工程に再利用することができる。

【0024】本発明を以下の実施例を用いてさらに説明するが、それらの実施例は本発明の範囲を限定するものでない。

実施例1

ポリイブシロンカプロカクトンのナノ粒子

Lutrol F-127 (登録商標) 2.5 gを脱イオン水500 mlに溶解し、0.22 μmのフィルター通し濾過する(水溶液相)。ポリイブシロンカプロカクトン1.25 gを5分間超音波処理しアセトン250 mlに溶解する(有機相)。有機相を初期容量の水溶液相にゆっくり攪拌(625 rpm)しながら添加し、有機相：水溶液相の比を1：2とする。次に、2相を同時にコロイダル懸濁液に添加し、その懸濁液はそれを形成させながら取り除き、有機溶媒(アセトン)を減圧下除去し、最終容量を350 mlとする。各相の添加、コロイダル懸濁液

の形成、有機溶媒の除去および生成物の濃縮は全工程の間同時になされる。最終コロイダル懸濁液は、NaOH 0.01NでpH7に調整される。得られたナノ粒子の平均径は、光学的相関関係 (photonic photocorrelation) の手段 (オートサイザー II (Autosizer II)) により測定したと、 209 ± 0.5 nmである。

【0025】実施例2

ポリ乳酸-グリコール (75:25) ナノ粒子

実施例1と同様の方法を使用するが、ポリイブシロンカプロラクトンに代え、ポリ乳酸-グリコールコポリマー (75:25) を使用する。この方法で、平均径 184 ± 2 nmのナノ粒子を得る。

【0026】実施例3

ポリ乳酸-グリコール (50:50) ナノ粒子

実施例1と同様の方法を使用するが、ポリイブシロンカプロラクトンに代え、ポリ乳酸-グリコールコポリマー (50:50) を使用する。この方法で、平均径 143 ± 6 nmのナノ粒子を得る。

【0027】実施例4

ポリイブシロンカプロラクトンナノカプセル

実施例1に記載の方法を使用するが、中性オイル (Myqliol 840 (登録商標)) 2.5 mlを有機相に添加する。得られるナノカプセルの平均径は 279 ± 6 nmである。

【0028】実施例5

ポリ乳酸-グリコール (75:25) ナノカプセル

実施例1に記載の方法を使用するが、ポリイブシロンカプロラクトンの代わりにポリ乳酸-グリコールコポリマー (75:25) を使用し、中性オイル (Myqliol 840 (登録商標)) を2.5 ml添加する。この方法により得られるナノカプセルの平均径は 248 ± 3 nmである。

【0029】実施例6

実施例1に記載の方法を使用するが、ポリイブシロンカプロラクトンの代わりにポリ乳酸-グリコールコポリマー (50:50) を使用し、中性オイル (Myqliol 840 (登録商標)) を2.5 ml添加する。この方法によ *

Lutrol F-127 (登録商標)	2.50% (W/V)
ポリイブシロンカプロラクトン	2.50% (W/V)
Myqliol 840 (登録商標)	5.00% (W/V)
チモロールベース	0.20% (W/V)

【0033】各相の添加、コロイダル懸濁液の形成、有機溶媒の除去および生成物の濃縮は全工程の間同時になされる。調製温度は45℃である。最終コロイダル懸濁液は、NaOH 0.1NでpH7.0に調整される。遠心機中4000 rpmで超遠心分離後、ナノカプセル中に含まれるチモロールマレエート (チモロールベースと表現されている) の量は、高分離液相クロマトグラフィーにより残渣中および濾液中において決定したと、使用した総量の23%に相当する。得られたナノカプセル

* 得られるナノカプセルの平均径は 232 ± 8 nmである。

【0030】実施例7

ポリイブチルシシアノアクリレートナノカプセル

Lutrol F-127 (登録商標) の2.5 gを脱イオン水500 mlに溶解し、0.22 μmのフィルターを通し濾過する (水溶液相、pH6.3)。イブチルシシアノアクリレート1 mlおよびMyqliol 840 (登録商標) 2 mlを無水エタノール250 mlに添加する (有機相)。有機相を初期容量の水溶液相にゆっくり攪拌 (625 rpm) しながら添加し、有機相:水溶液相の比を1:2とする。2相を同時にコロイダル懸濁液に添加し、その懸濁液はそれを形成させながら取り除き、有機溶媒 (無水エタノール) を減圧下除去し、最終容量を400 mlとする。各相の添加、モノマーの重合、有機溶媒の除去および濃縮は全工程の間同時になされる。最終コロイダル懸濁液は、NaOH 0.01でpH7.0に調整される。得られたナノカプセルの平均径は、 411 ± 11 nmである。

【0031】実施例8

ポリイブシロンカプロラクトン-チモロール (THYMOL) マレエート ナノカプセル (0.2%)

Lutrol F-127 (登録商標) の3.75 gを脱イオン水750 mlに溶解し、0.22 μmのフィルターを通し濾過する (水溶液相)。ポリイブシロンカプロラクトン3.75 gを5分間超音波を使用し、アセトンに溶解さす (有機相)。中性オイル (Myqliol 840 (登録商標)) 7.5 gを前記有機層に添加する。チモロール (thymol) マレエート0.4125 gをアセトンで375 mlに補足してあるアセトン性の相に添加する。有機相を、徐々に、攪拌しながら (625 rpm)、最終容量のアセトンに添加し、有機相:水溶液相の比を1:2とする。2相を同時にコロイダル懸濁液に添加し、その懸濁液はそれを形成させながら取り除き、有機溶媒 (アセトン) を減圧下除去し、最終容量を150 mlとする。得られる濃度は:

【0032】

Lutrol F-127 (登録商標)	2.50% (W/V)
ポリイブシロンカプロラクトン	2.50% (W/V)
Myqliol 840 (登録商標)	5.00% (W/V)
チモロールベース	0.20% (W/V)

の平均径は、 364 ± 17 nmである。

【0034】実施例9

ポリ乳酸-グリコール (75:25) インドメタシンナノカプセル (0.125%)

Lutrol F-68 (登録商標) 5 gを脱イオン水1000 mlに溶解し、0.22 μmのフィルターを通し濾過する (水溶液相)。ポリ乳酸-グリコールコポリマー (75:25) 2.5 gおよびEpikuron 200 (登録商標) 5 gを5分間超音波を使用し、十分な量のアセトンに溶解

さす。インドメタシン0.250gをMyqliol812（登録商標）10ml中に溶解する。これらをアセトン溶液に添加し、容積をアセトンで500mlにする（有機相）。有機相を、徐々に、攪拌しながら（625rpm）、初期容量の水溶液相に添加し、有機相：水溶液相*

Lutrol F-68（登録商標）
ポリ乳酸-グリコール75：25
Epikuron 200（登録商標）
Myqliol 812（登録商標）
インドメタシン

【0036】最終コロイダル懸濁液は、NaOH 0.1NでpH6.5に調整される。遠心機中4000rpmで超遠心分離後、ナノカプセルに添加されたインドメタシンの量は、高分離液相クロマトグラフィーにより残渣中および濾液中において決定したと、使用した総量の80%に相当する。得られたナノカプセルの平均径は、 413 ± 10 nmである。

【0037】実施例10

ポリイブシロンカプロラクトン-カーテオロールベース
(CARTEOLOL BASE) ナノカプセル (0.2%)

Lutrol F-127（登録商標）2.5gを脱イオン水500mlに溶解し、0.22μmのフィルターを通し濾過す ※

Lutrol F-127（登録商標） 2.5% (W/V)
ポリイブシロンカプロラクトン 2.5% (W/V)
Myqliol 840（登録商標） 5.0% (W/V)
カーテオロールベース 0.2% (W/V)

【0039】最終コロイダル懸濁液は、HCl 0.1NでpH7.0に調整される。遠心機中4000rpmで超遠心分離後、ナノカプセルに添加されたカーテオロールの濃度は、高分離液相クロマトグラフィーにより残★30

*の比を1：2とする。2相を同時にコロイダル懸濁液に添加し、その懸濁液はそれを形成させながら取り除き、有機溶媒（アセトン）を減圧下除去し、最終容量を200mlとする。得られる濃度は：

【0035】

2.500% (W/V)
1.250% (W/V)
2.500% (W/V)
5.000% (W/V)
0.125% (W/V)

※（水溶液相）。ポリイブシロンカプロラクトン2.5gを5分間超音波を使用し、十分な量のアセトンに溶解さす。Myqliol 840（登録商標）5mlおよびカーテオロールベース0.2gを溶解する。容量をアセトンを使用し250mlとする（有機相）。有機相を、徐々に、攪拌しながら（625rpm）、初期容量の水溶液相に添加し、有機相：水溶液相の比を1：2とする。2相を同時にコロイダル懸濁液に添加し、その懸濁液はそれを形成させながら取り除き、有機溶媒（アセトン）を減圧下除去し、最終容量を100mlとする。得られる濃度は：

【0038】

★ 残渣中および濾液中において決定したところ、使用した総量の33%に相当する。得られたナノカプセルの平均径は、 230 ± 4 nmである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ¹	識別記号	弁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 08 J 3/07		9268-4F		
(72)発明者	フランシスコ・ハビエル・ガラン・ヴァル ディヴィア スペイン08915バダロナ（バルセロナ）、 ジョン・レノン14-14番	ゼグンド・ブリ メラ	(72)発明者	ホセ・アルベルト・ヴァレット・マス スペイン08022バルセロナ、バルメス433番 ブバル・ブリメラ
			(72)発明者	マイケル・ブイ・ダブリュー・バーガミニ スペイン08320エル・マスノウ（バルセロ ナ）、フアン・カルロス・イ1番
				セクス ト・ゼグンダ

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.